

Протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Идентификационный № _____

Дата « » _____ 201__ года

I. Паспортная часть

1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации.

Высокоточная терапия поллиноза (бронхиальной астмы и/или аллергического ринита) у детей с применением биологической терапии

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская д.2.

3. Фамилия, имя, отчество и должность лиц, уполномоченных от имени разработчика подписывать протокол клинической апробации.

- Иванов Дмитрий Олегович, и.о. ректора ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, доктор медицинских наук.

II. Обоснование клинической апробации метода.

4. Аннотация

Сенсибилизация к пыльце растений (поллиноз), проявляющееся в виде бронхиальной астмы (БА) и/или аллергического риноконъюнктивита в ряде случаев протекает крайне тяжело и использование медикаментозных методов лечения не позволяют достигнуть контроля над течением заболевания. Аллерген специфическая иммунотерапия (АСИТ) является патогенетически обоснованной терапией достижения контроля бронхиальной астмы и аллергического риноконъюнктивита, и применяется в случае недостаточной эффективности фармакологической терапии. Существующие в настоящее время стандартные диагностические тесты (кожные пробы и определение специфических IgE) не позволяют точно установить причинный аллерген из-за перекрестной сенсибилизации и прогнозировать эффект от проводимой терапии. Показано, что

использование методов молекулярной диагностики заставляет сменить АСИТ, подобранную по результатам кожных прик-тестов, более чем в 50% случаев. В ряде случаев несмотря на наличие показаний для проведения АСИТ, данный метод не удастся провести в связи с возникновением гиперергических местных и/или общих реакций. В этой ситуации единственно обоснованной терапией является проведение АСИТ на фоне использования анти-IgE терапии (Омализумаб). Омализумаб может преодолеть эти потенциально возможные реакции путем связывания исключительно циркулирующие молекулы IgE и нейтрализует саму возможность появления нежелательных явлений.

Подход к проведению АСИТ с выявлением причинных аллергенов с помощью компонентной молекулярной диагностики, прогнозирование возможного эффекта от лечения на фоне анти-IgE позволяет осуществить персонифицированное лечение на практике. Апробация посвящена персонифицированному подходу к достижению контроля над болезнью у пациентов детского возраста с поллинозом (бронхиальная астма/аллергический риноконъюнктивит) - назначению таргетной терапии. Использование анти-IgE терапии позволяет предотвратить потенциальные нежелательные явления, связанные с гиперергическими реакциями при введении аллергена. Проведение АСИТ на фоне использования анти-IgE терапии (Омализумаб) позволяет предотвратить инвалидизацию пациента и добиться достижения стойкой ремиссии болезни. Персонифицированная схема терапии позволяет добиться значимых клинико-экономических результатов, а также повысить качество жизни пациента и членов его семьи.

5. Актуальность метода для здравоохранения, включая организационные, клинические и экономические аспекты.

По результатам исследования, проведенного согласно протоколу GA²LEN (Global Allergy and Asthma European Network — Глобальная сеть по аллергии и астме в Европе) в двух центрах Российской Федерации (гг. Москва и Томск) у подростков 15-18 лет в 2008-2009 гг., распространенность симптомов бронхиальной астмы и установленный диагноз по данным анкетирования составили 19,9 и 7,2 %, соответственно. По результатам углубленного обследования, проведенного на втором этапе исследования, у 5,1% подростков диагноз БА был верифицирован. Распространенность симптомов аллергического ринита (АР) у подростков 15-18 лет составила 34,2 %, при проведении углубленного обследования в 10,4% случаев диагноз АР был подтвержден. Астма — это хроническое заболевание, и в современных условиях вылечить его нельзя, однако существуют эффективные способы обеспечить больному хорошее качество жизни с минимальными рисками. В связи с этим главной целью терапии бронхиальной астмы является достижение контроля над заболеванием. Лечение астмы должно представлять собой циклический непрерывный процесс, включающий оценку состояния пациента, коррекцию терапии (медикаментозной и

немедикаментозной) и обязательный контроль ответа на проводимое лечение. Основная задача фармакотерапии астмы: контроль над болезнью при применении наименьшего возможного количества лекарственных препаратов. Ингаляционные кортикостероиды (ИГКС) используются для ежедневного контроля персистирующей астмы у детей. Нежелательные побочные эффекты применения ИГКС продолжают оставаться предметом тщательных наблюдений и исследований.

Среди немедикаментозных методов лечения бронхиальной астмой аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) является единственно патогенетически обоснованным методом лечения и занимает ведущее место в терапии бронхиальной астмы (при подтверждении причинно-значимого антигена), и направлена на развитие устойчивой клинической толерантности у пациентов с симптомами, спровоцированными аллергенами. Облегчая проявления астмы, она ведет к снижению гиперреактивности дыхательных путей и потребности в препаратах базисной терапии. Этот метод лечения при аллергической астме имеет преимущества перед фармакотерапией: клинические эффекты АСИТ сохраняются после прекращения терапии. По мнению современных международных и российских документов АСИТ обладает модифицирующим воздействием на течение астмы и стероидсберегающим эффектом, что принципиально важно для растущего организма.

В ряде случаев несмотря на наличие показаний для проведения АСИТ, данный метод не удастся провести в связи с возникновением гиперергических местных и/или общих реакций. К частым побочным реакциям ($\geq 1/100$) при введении аллергенов следует отнести кашель, конъюнктивит, обострение астмы, диспноэ, крапивница, гиперемия кожи, зуд, головная боль. К местным реакциям относится отек, гиперемия и зуд в месте подкожного введения аллергена. При проведении сублингвальной АСИТ к частым побочным проявлениям относится раздражение в глотке, отек, зуд, кашель, ринит, конъюнктивит, энантема, зуд ушей. К более редким побочным проявлениям АСИТ ($1 \geq 1000$) относится бронхоспазм, боли в животе, тошнота, генерализованный зуд, а в месте введения аллергена - повышение температуры и выраженный отек. При проведении сублингвальной АСИТ частыми побочными реакциями является зуд в полости рта, отек ротовой полости и языка, нарушение работы слюнных желез, боли в животе, диарея. Постоянный прием антигистаминных препаратов может уменьшить выраженность побочных явлений, но не приводит к их исчезновению. А редко встречающиеся побочные явления ($\geq 1/10000$) в виде падения артериального давления, анафилактического шока, ангионевротического отека и крапивницы прием антигистаминных препаратов предотвратить не могут. Системные реакции при подкожном введении аллергена встречаются примерно с частотой 0,1-0,2% инъекций и у 2-5% пациентов. При проведении сублингвальной АСИТ частота серьезных нежелательных явлений встречается с частотой 1,4 на 100000 назначенных доз аллергена.

В настоящее время стандартный диагностический алгоритм сенсibilизации (кожные пробы и определение sIgE антител) к пыльце растений не позволяет с уверенностью выявить причинно-

значимый аллерген и прогнозировать эффект от проводимой терапии. У детей с местными или общими гиперергическими реакциями провести АСИТ, позволяющую изменить естественное течение болезни, снизить медикаментозную нагрузку и предотвратить формирование бронхиальной астмы у детей с аллергическим ринитом, провести не удастся. В этой связи традиционно используемая схема диагностики и лечения поллиноза должна быть заменена комплексным алгоритмом, необходимым для определения персонифицированной стратегии таргетной терапии.

6. Новизна метода и (или) отличие его от известных аналогичных методов.

Данный метод позволяет подобрать персонифицированную стратегию терапии, достичь ремиссию и предотвратить инвалидизацию пациента.

В предшествующих наблюдениях пациентов с поллинозом (бронхиальной астмой и/или аллергическим риноконъюнктивитом) и описании клинических случаев пациентов, получавших терапию за рубежом, показано, что благодаря использованию молекулярной компонентной аллергодиагностически и проведению персонифицированной таргетной терапии генно-инженерным биологическим препаратом пациентам с поллинозом и неэффективностью стандартной терапии удается обеспечить достижение контроля над болезнью и развитие ремиссии. Таргетная терапия, благодаря доказанному клинико-экономическому эффекту, позволяет повысить безопасность лечения, предотвратить инвалидизацию ребенка, улучшить качество жизни детей с поллинозом и членов их семей.

Назначение генно-инженерного препарата (анти-IgE) детям с диагностированной бронхиальной астмой проводится во всем мире на протяжении 15 лет. В нашей стране данный метод терапии показал достоверную эффективность и безопасность у детей начиная с 6 летнего возраста. Согласно международному согласительному документу PRACTALL (2015) проведение АСИТ на фоне терапии анти-IgE препарата рекомендовано при лечении АР и сопутствующей бронхиальной астме. Однако, в отечественной клинической практике АСИТ у детей с АР на фоне антиIgE-терапии ранее не применялся.

7. Краткое описание и частоты известных и потенциальных рисков применения метода для пациентов если таковые имеются, и прогнозируемых осложнений.

Персонифицированная терапия поллиноза (бронхиальной астмы и/или аллергического ринита) у детей с применением биологической терапии включает стандартные исследования и манипуляции и не предусматривает каких-либо дополнительных внешних нежелательных воздействий на ребенка.

Назначение персонифицированной терапии таргетного характера не увеличивает медикаментозную нагрузку на ребенка, не включает применение препаратов вне зарегистрированных показаний. Таким образом, достигается минимизация рисков при использовании метода.

8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований метода или отдельных его составляющих (в том числе собственных публикаций) в рецензируемых научных журналах и изданиях, в том числе в зарубежных журналах (названия журналов/изданий, их импакт-фактор.)

1. Аллергия у детей: от теории к практике [монография] / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. М.: Союз педиатров России, 2010-2011. 667 с.
2. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с бронхиальной астмой, Москва - 2016г. (Разработаны Союзом педиатров России; утверждены: главным внештатным специалистом педиатром Минздрава России акад. РАН А.А. Барановым; главным внештатным детским специалистом аллергологом-иммунологом Минздрава России чл.-корр. РАН Л.С.Намазовой-Барановой); [доступно на www.femb.ru]
3. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с аллергическим ринитом, Москва - 2016г. (Разработаны Союзом педиатров России; утверждены: главным внештатным специалистом педиатром Минздрава России акад. РАН А.А. Барановым; главным внештатным детским специалистом аллергологом-иммунологом Минздрава России чл.-корр. РАН Л.С.Намазовой-Барановой); [доступно на www.femb.ru]
4. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:569-574, 574 e561-574 e567 (SJR – 5,33)
5. EpsteinTG, Liss GM, Murphy-BerendtsK, BernsteinDI. AAAAI/ACAAI Surveillance Study of Subcutaneous Immunotherapy, Years 2008-2012: An Update on Fatal and Nonfatal Systemic Allergic Reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2:161-167 e163. (SJR-1,59)
6. CoxLS, LinnemannDL, NolteH, WeldonD, FinegoldI, NelsonHS. Sublingualimmunotherapy:acomprehensivereview. *JAllergyClinImmunol* 2006;117:1021-1035. (SJR – 5,33)
7. A. D. Yalcin, “An overview of the effects of anti-IgE therapies,” *Medical Science Monitor*, vol. 20, pp. 1691–1699, 2014.(SJR-0,64)
8. S. Holgate, N. Smith, M. Massanari, and P. Jimenez, “Effects of omalizumab on markers of inflammation in patients with allergic asthma,” *Allergy*, vol. 64, no. 12, pp. 1728–1736, 2009. (SJR-2,79)
9. J. A. Eckman, P. M. Sterba, D. Kelly et al., “Effects of omalizumab on basophil and mast cell responses using an intranasal cat allergen challenge,” *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 125, no. 4, pp. 889.e7–895.e7, 2010. (SJR – 5,33)

10. K. Kontou-Fili, "High omalizumab dose controls recurrent reactions to venom immunotherapy in indolent systemic mastocytosis," *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 63, no. 3, pp. 376–378, 2008. (SJR-2,79)
11. J. Schulze, M. Rose, and S. Zielen, "Beekeepers anaphylaxis: successful immunotherapy covered by omalizumab," *Allergy*, vol. 62, no. 8, pp. 963–964, 2007. (SJR-3,13)
12. M. V. Kopp, E. Hamelmann, S. Zielen et al., "Combination of omalizumab and speci immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinocon- junctivitis and co-morbid seasonal allergic asthma," *Clinical and Experimental Allergy*, vol. 39, no. 2, pp. 271–279, 2009. (SJR-2,19)
13. M. Massanari, H. Nelson, T. Casale et al., "Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of immunotherapy in allergic asthma," *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 125, no. 2, pp. 383–389, 2010. (SJR – 5,33)
14. N. G. Papadopoulos, J. A. Bernstein, P. Demoly Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report *Allergy*, 2015, 474–494. (SJR-3,13)

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Медицинская помощь в рамках клинической апробации будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации, GCP и Федеральными клиническими рекомендациями (протоколам) по оказанию медицинской помощи детям с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом, Москва, 2016 г.

III. Цель и задачи клинической апробации.

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель: улучшить качество оказания медицинской помощи детям с поллинозом (бронхиальной астмы и/или аллергический риноконъюнктивит) благодаря использованию молекулярной компонентной аллергодиагностики и проведению персонифицированной таргетной терапии генно-инженерным биологическим препаратом.

Задачи:

1. Исследовать особенности симптоматической характеристики бронхиальной астмы и/или аллергического риноконъюнктивита у пациентов детской возрастной категории (старше 6 лет) до назначения терапии, на фоне лечения и после терапии в катamnестическом периоде.

2. Проанализировать результаты использования молекулярной компонентной аллергодиагностически и возможности определения стратегии лечения с использованием таргетной терапии по ее результатам.
3. Сопоставить проспективные результаты стандартной терапии и метода персонафицированного лечения с использованием генно-инженерного биологического препарата.

IV. Дизайн клинической апробации.

11. Научная обоснованность и достоверность полученных на стадии разработки метода данных, включая доказательства его безопасности.

Молекулярная диагностика позволяет определить IgE не только в молекулах индивидуальных (мажорных) аллергенов, но и к паналлергенам молекул перекрестно-реагирующих (минорных) аллергенов, что многократно повышает точность аллергологической диагностики. Молекулярная диагностика является единственным методом, позволяющим провести оценку целесообразности и прогнозировать эффективности АСИТ. Использование методов *in vitro* является безопасным и точным методом диагностики сенсibilизации. В клинических исследованиях у пациентов с бронхиальной астмой содержание свободного IgE в сыворотке дозозависимо уменьшается в течение уже 1 часа после введения первой дозы Омализумаба и поддерживается на достигнутом уровне в периоды между введениями последующих доз. При применении в рекомендуемых дозах среднее уменьшение свободного IgE в сыворотке составляет более 96%. Верификация аллергена для проведения АСИТ с помощью молекулярной аллергодиагностики и проведение АСИТ на фоне терапии анти-IgE терапии позволяет добиться контроля течения заболевания у самой сложной категории пациентов с аллергическим ринитом/бронхиальной астмой и предотвратить инвалидизацию.

12.1. Указание основных и дополнительных (при наличии) исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе клинической апробации.

Открытое проспективное исследование 40 больных с поллинозом (бронхиальной астмой и/или аллергическим риноконъюнктивитом) в возрасте старше 6 лет.

Основные параметры, оцениваемые в ходе клинической апробации: основные показатели жизнедеятельности организма (вес, температура тела, частота сердечных сокращений, частота дыхания, артериальное давление), физикальные, инструментальные и лабораторные методы обследования.

А. Физикальные и инструментальные методы обследования

Детям с аллергическим риноконъюнктивитом:

- Риноскопия

Детям с бронхиальной астмой:

- Оценка легочной функции (спирометрия с бронходилатационным тестом)
- Исследования для исключения альтернативных диагнозов (например, рентген грудной клетки)
- Оценка гиперреактивности бронхов (неспецифические исследования бронхов, например, тест с физической нагрузкой)

Б. Лабораторные методы исследования

- кожные прик-тесты с пыльцевыми аллергенами (экстракт аллергенов)
- определение уровня специфических IgE к пыльцевым аллергенам (экстракт аллергенов) методом иммуноферментного анализа
- компонентная разделенная молекулярная аллергодиагностика

Основанный на ультрасовременной технологии биочипов «Аллергочип ImmunoCAP» – это миниатюрная платформа для иммунологического анализа, предназначенная для комплексного измерения специфических IgE-антител более чем к сотне аллергокомпонентов одновременно по 30 мкл сыворотки крови. Данный тест позволяет выявить как основной аллерген (мажорные аллергены), так и причину перекрестных реакций (минорные аллергены). Особым преимуществом теста является минимальное количество материала (венозной или капиллярной крови) для выявления сенсibilизации. При создании «Аллергочипа» использованы сверхточные нанотехнологии и принципы microarray, применяются очищенные природные или рекомбинантные аллергокомпоненты, иммобилизованные на твердой фазе (биочип). «Аллергочип» – это комплексное исследование, позволяющее исследовать сенсibilизацию к конкретному аллергену вне зависимости от возраста пациента, состояния кожи, медикаментозного лечения, активности заболевания.

Выполнение данного анализа безопасно для пациента по сравнению с кожными тестами (in vivo), так как исключает контакт с аллергеном. Прием антигистаминных препаратов и возрастные особенности не влияют на качество и точность исследования. Методика «Аллергочип» характеризуется высокой точностью и специфичностью: в малом количестве крови обнаруживаются даже очень низкие концентрации IgE-антител. Она является революционной и основана на иммунохемилюминесценции, что позволяет увеличить чувствительность в несколько раз по сравнению с другими методиками.

Таким образом, выполнение теста «Аллергочип» будет использовано для подбора аллергена для аллергенспецифической иммуотерапии (АСИТ). Эффективность АСИТ при установленной сенсibilизации к пыльце тимофеевки луговой будет высокой для пациентов, имеющих IgE только к мажорным аллергокомпонентам Phl p1 и Phl p5. В случае наличия специфических IgE как к мажорным, так и к минорным компонентам (Phl p7 и Phl p12), эффективность будет средней. АСИТ

будет малоэффективна в случае отсутствия IgE к мажорным компонентам Phl p1 и Phl p5. Эффективность АСИТ при установленной сенсibilизации к пыльце деревьев будет высокой для пациентов, имеющих IgE только к мажорным аллергокомпонентам Bet v1. В случае наличия специфических IgE как к мажорным, так и к минорным компонентам (Bet v2 и Bet v4), эффективность будет средней. АСИТ будет малоэффективна в случае отсутствия IgE к мажорным компонентам Bet v1.

- Определение относительного количества базофилов, экспрессирующих IgE и плотность экспрессии IgE на поверхности базофилов методом проточной цитометрии.

Всем детям, включенным в клиническую апробацию, будет определен уровень контроля над заболеванием, стратегия лечения и назначена персонифицированная таргетная терапия.

12.2. Описание дизайна клинической апробации с графической схемой (этапы и процедуры, а также сроки и условия их проведения).

40 пациентов старше 6 лет с симптомами поллиноза (бронхиальной астмы и/или аллергического риноконъюнктивита), резистентного к стандартной терапии

1. Физикальное обследование: оценка основных характерных и сопутствующих неспецифических симптомов;

2. Клинико-лабораторное обследование (общий анализ крови) и **аллергологическое обследование с пыльцевыми аллергенами** – кожный прик тест, тест на специфические IgE, компонентная молекулярная алергодиагностика, относительное количество базофилов, экспрессирующих IgE и плотность экспрессии IgE на поверхности базофилов.

3. Инструментальное обследование по показаниям: определение показателей функции внешнего дыхания, тест с бронхолитиком, риноскопия, КТ околоносовых пазух, а также иные визуализационные методы для дифференциальной диагностики.

Консультации специалистов (по показаниям)

Дополнительное обследование, назначенное специалистами (по показаниям)

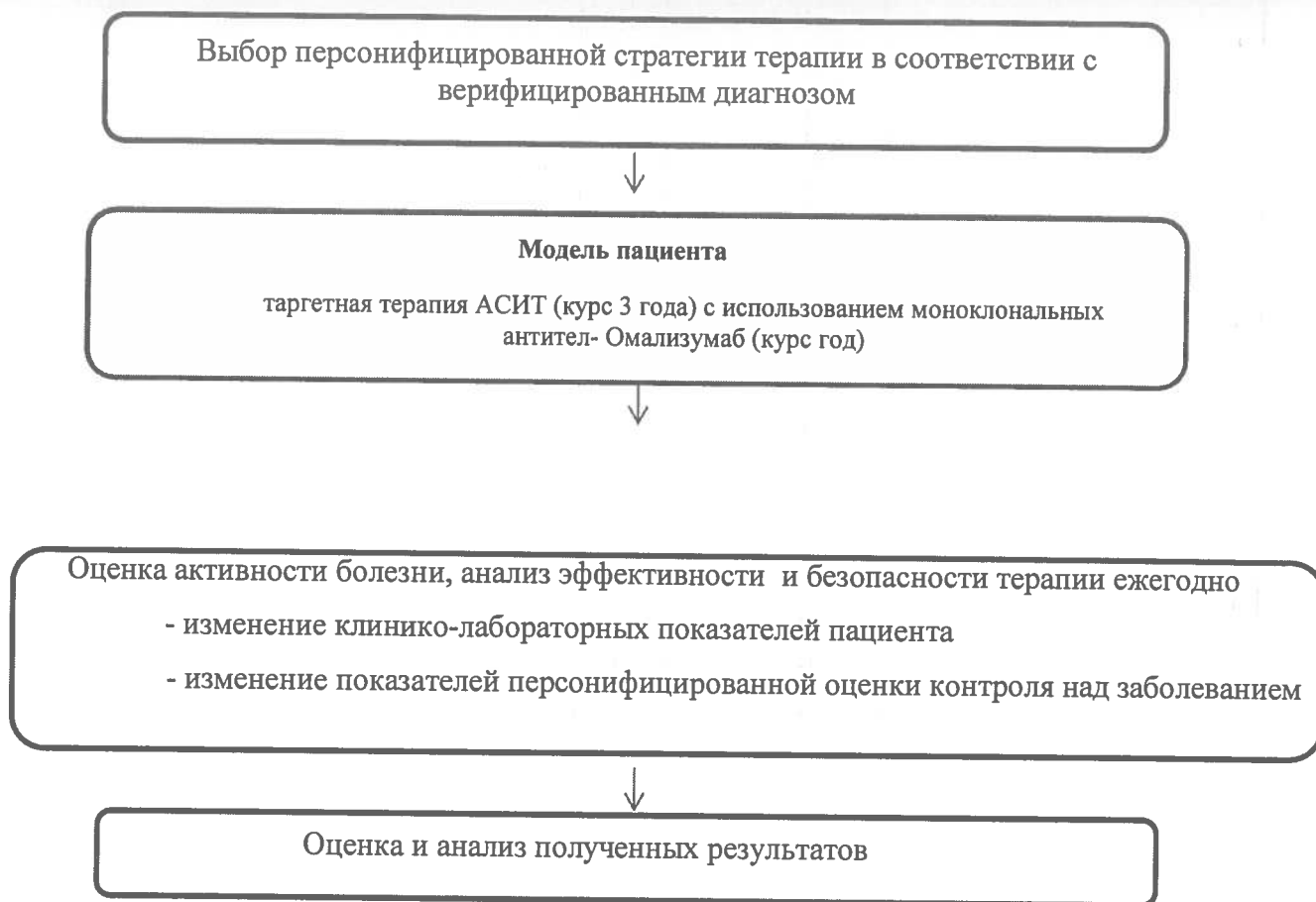


Схема 1. Дизайн исследования

Мероприятия на визитах:

Год 1:

Во время Визита 1 должны быть получены/зарегистрированы следующие данные и проведены следующие процедуры:

1. Получение письменного информированного согласия;
2. Пол, возраст;
3. Продолжительность заболевания;
4. Оценка контроля над заболеванием с помощью теста АСТ (бронхиальная астма) или по контролю над риноконъюнктивитом;
5. Сопутствующая патология;
6. Оценка соответствия пациента критериям включения и критериям исключения;
7. Проведение клинических и лабораторных исследований;
8. Заполнение индивидуальной регистрационной карты.

Во время Визита 2:

1. Обсуждение результатов лабораторных и инструментальных исследований, а также разработка письменного плана действий о датах начала терапии АСИТ и Омализумаб;
2. Заполнение индивидуальной регистрационной карты;

Дальнейшие визиты в течение года:

1. Разработка письменного плана действий о датах начала терапии АСИТ;
2. Осень-зима: начало терапии Омализумабом за 6 месяцев до начала терапии АСИТ (но АСИТ не позднее чем за 3 месяца до начала предполагаемого цветения);
3. Контроль во время цветения будет осуществляться по клиническим данным, а сразу после периода цветения как с помощью клинических, так и лабораторных тестов с причинными аллергенами (относительное количество базофилов, экспрессирующих IgE, плотность экспрессии IgE на поверхности базофилов);
4. Продолжительность терапии Омализумабом: один год;
5. Заполнение индивидуальной регистрационной карты на каждом визите.

Год 2 и 3:

1. Разработка письменного плана действий о датах начала терапии АСИТ;
2. Осень-зима: начало терапии АСИТ не позднее чем за 3 месяца до начала предполагаемого цветения;
3. Контроль во время цветения будет осуществляться по клиническим данным, а сразу после периода цветения как с помощью клинических, так и лабораторных тестов с причинными аллергенами (относительное количество базофилов, экспрессирующих IgE; плотность экспрессии IgE на поверхности базофилов);
4. Заполнение индивидуальной регистрационной карты на каждом визите.

Пациент будет считаться закончившим исследование, если он завершит весь лечебный период.

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению.

Описание АСИТ.

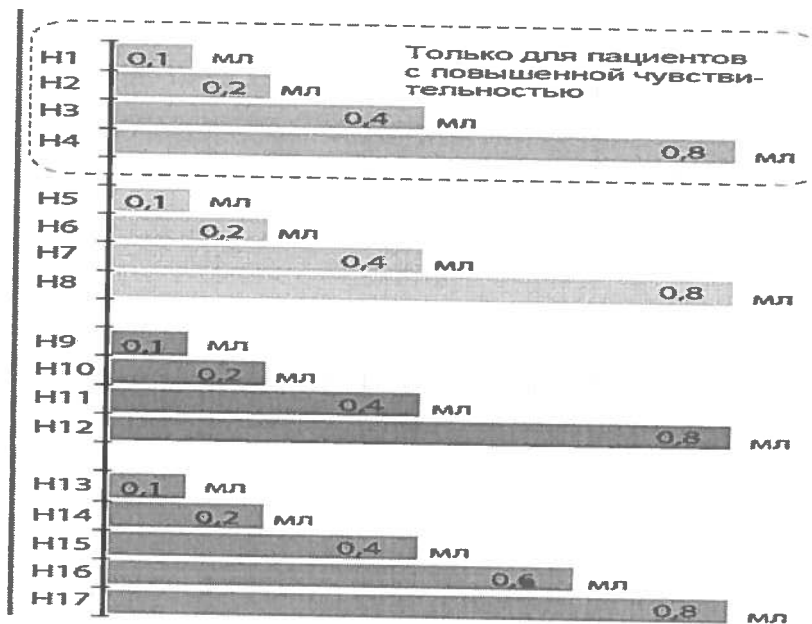
После проведения комплексной диагностики будет осуществлен подбор стратегии персонализированной таргетной терапии. Пациенты в соответствии с верифицированным диагнозом будут получать назначенную патогенетическую терапию.

А. Подкожная АСИТ (ПКИТ)

- Согласно протоколу лечения стандартизованным препаратом «Аллерген пыльцы березы»:

Флаконы содержат 5 мл р-ра экстрактов аллергенов 4 деревьев (березы, ольхи, граба и орешника)

На начальном этапе:



Поддерживающая терапия начинается через 15 суток после окончания начального курса. Препарат в концентрации 10 ИР/мл вводится в объеме 0.8 мл на одно введение.

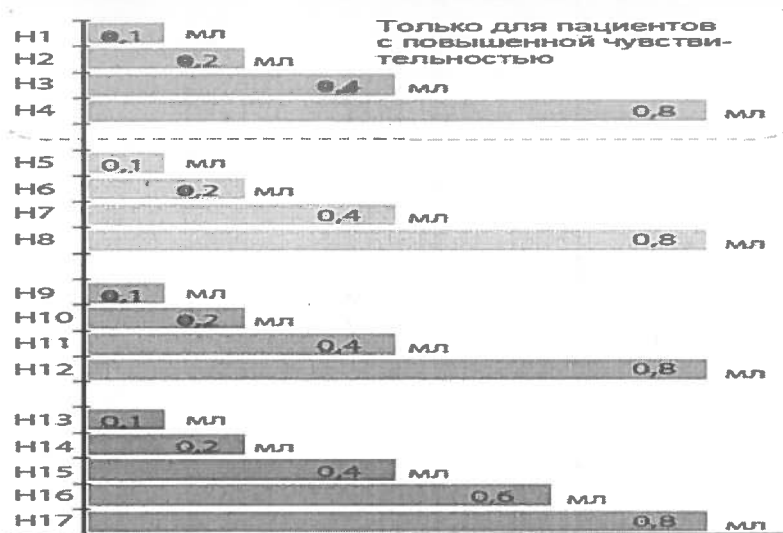
Интервал между инъекциями:

- 2 недели в первый месяц
- 2-6 недель в последующий период, но не должен превышать 6 недель.

- Согласно протоколу лечения стандартизованным препаратом пыльцы "Аллерген луговых трав"(раствор)

Флаконы, содержащие 5 мл раствора экстрактов аллергенов ежи сборной, тимофеевки луговой, мятлика лугового, плевела многолетнего (райграс), душистого колоска в равных пропорциях, адсорбированных на гидроксиде алюминия.

На начальном этапе:



Поддерживающую терапию начинают через 15 суток после окончания начального курса.

Препарат в концентрации 10 ИР/мл вводится в объеме 0.8 мл на одно введение.

Интервал между инъекциями:

- 2 недели в первый месяц
- 2-6 недель в последующий период, но не должен превышать 6 недель.

Лечение АСИТ будет инициироваться за 3 месяца до предположительного начала цветения.

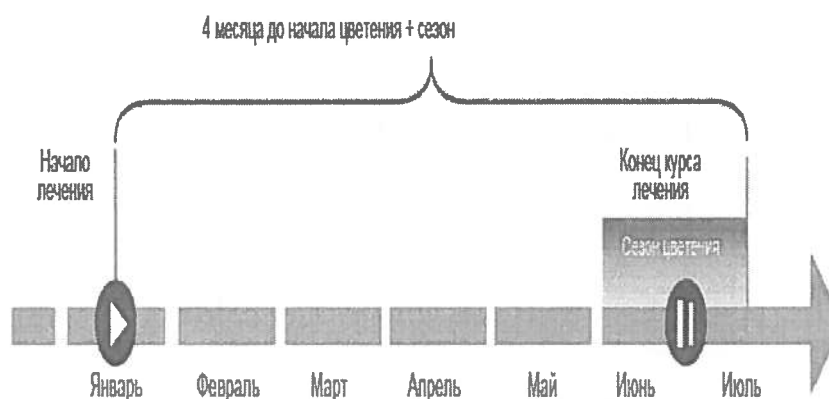
Продолжительность лечения 3 года.

Б. Сублингвальная АСИТ (СЛИТ)

- Согласно протоколу лечения стандартизованным препаратом пыльцы “Аллерген пыльцы луговых трав” (таблетки):

Экстракт луговых трав, используемый для производства препаратов представляет собой стандартизованный экстракт пяти трав (ежа сборная, колосок душистый обыкновенный, плевел многолетний, мятлик луговой, тимофеевка луговая), наиболее полно имитирующий естественную экспозицию и сенсibilизацию, развивающуюся у пациентов с повышенной чувствительностью к пыльце луговых трав.

Предсезонно-сезонный протокол:



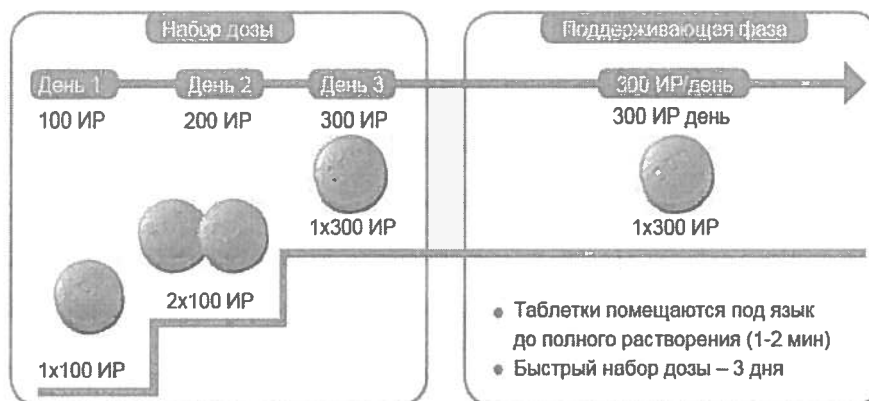
Наращивание дозы - 3 дня. На начальном этапе используют упаковку препарата с активностью 100 ИР и 300 ИР (на упаковке указано «Начальная терапия»).

1 - ый день 1 таблетка с активностью 100 ИР (маленький блистер)

2 - ой день 2 таблетки с активностью 100 ИР (маленький блистер)

3 - 30 – ый день 1 таблетка ежедневно препарата с активностью 300 ИР (большой блистер).

На этапе поддерживающей терапии используют упаковку препарата с активностью 300 ИР(на упаковке указано «Поддерживающая терапия»). С 31 дня от начала лечения и до окончания сезона пыления принимают ежедневно по 1 таблетке препарата с активностью 300 ИР.



Лечение необходимо начинать за 4 месяца до предполагаемого сезона цветения, продолжать в течение всего сезона пыления и прекращать с его окончанием. Аллерген специфическую иммунотерапию рекомендуется проводить вышеуказанными двухэтапными курсами (за 4 месяца до предполагаемого сезона цветения до окончания сезона цветения) в течение 3–5 лет.

- Согласно протоколу лечения стандартизованным препаратом пыльцы “Аллерген пыльцы березы” (раствор)

Схема начального курса:

День	Дозировка препарата	Количество нажатий на дозатор	Доза, ИР
1	10 ИР/мл (флакон с голубой крышкой)	1	2
2		2	4
3		3	6
4		4	8
5		5	10
6	300 ИР/мл (флакон с фиолетовой крышкой)	1	60
7		2	120
8		3	180
9		4	240

Поддерживающая терапия:

- постоянной дозой с использованием препарата в дозировке 300 ИР/мл;

-оптимальную дозу, достигнутую на первом этапе начальной терапии, пациент продолжает принимать на втором этапе поддерживающей терапии;

- схема приема- 4 нажатия 3 раза в неделю;
- принимать утром, предпочтительно до еды. Раствор препарата капается под язык, держится 2 минуты, потом проглатывается. После приема каплеlь помыть руки, чтобы избежать попадание аллергена в глаза, нос- что может спровоцировать симптомы риноконъюнктивита;
- Первый прием препарата будет проходить под наблюдением врача и для оценки переносимости препарата. В дальнейшем препарат принимается пациентом самостоятельно на дому.

Терапия Омализумабом

МНН – Омализумаб. Селективный иммунодепрессант. Представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные IgG_{1k} антитела, которые селективно связываются с IgE человека. Получают по технологии рекомбинантной ДНК в системе для экспрессии. Ингибирует связывание IgE с высокоаффинными рецепторами IgE (FcεRI), расположенными на поверхности тучных клеток и базофилов. Снижение количества поверхностно-связанного IgE на клетках, имеющих рецепторы FcεRI, лимитирует степень высвобождения провоспалительных медиаторов.

- Путь введения: подкожно.
- Дозировка препарата: в зависимости от исходного уровня IgE и веса пациента.

Исходный сывороточный уровень IgE (МЕ/мл)	Масса тела (кг)										
	>20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150	>150-200
>30 - 100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300	225
>100 - 200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600	375
>200 - 300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	375	525
>300 - 400	225	225	300	450	450	450	600	600	450	525	
>400 - 500	225	300	450	450	600	600	375	375	525	600	
>500 - 600	300	300	450	600	600	375	450	450	600		
>600 - 700	300	225	450	600	375	450	450	525			
>700 - 800	225	225	300	375	450	450	525	600			
>800 - 900	225	225	300	375	450	525	600				
>900 - 1,000	225	300	375	450	525	600					
>1,000 - 1,100	225	300	375	450	600						
>1,100 - 1,200	300	300	450	525	600						
>1,200 - 1,300	300	375	450	525							
>1,300 - 1,500	300	375	525	600							

НЕ ПРИМЕНЯТЬ

1 раз в 4 недели
 1 раз в 2 недели

Таблица 1. Расчет дозы Омализумаба. Омализумаб вводится подкожно каждые две-четыре недели. Дозировка определяется исходя из массы тела и исходного уровня сывороточного IgE. (Омализумаб. Инструкция к препарату grls.rosminzdrav.ru)

- Кратность препарата: 1 раз в месяц в зависимости от дозы Омализумаба

Инициация терапии Омализумабом будет проводиться за 6 месяца до начала АСИТ в течение 1 года лечения.

12.4. Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической апробации, описание последовательности и продолжительности всех периодов клинической апробации, включая период последующего наблюдения, если таковой предусмотрен.

Ожидаемая продолжительность клинической апробации – 3года (2018-2020гг.). Всего планируется включить 40 пациентов:

-в течение 2018 года планируется включить в апробацию 16 пациентов.

-в течение 2019 года планируется включить в апробацию 24 пациентов.

12.5. Перечень данных, регистрируемых непосредственно в индивидуальной регистрационной карте клинической апробации метода (без записи в медицинской документации пациента) и рассматриваемых в качестве параметров, указанных в пункте 12.1 настоящего протокола клинической апробации.

- Информированное согласие родителей на осмотры и лечение
- Идентифицирующая информация о ребенке, медицинский анамнез, сопутствующие заболевания, данные, относящиеся к изучаемой патологии, в т.ч. гестационный возраст, вес при рождении и др. (п.12.1);
- Дата и время визитов и обследований, включая данные обследований;

Проект индивидуальной регистрационной карты наблюдения пациента в рамках клинической апробации метода.

Дата включения в исследование	
Паспортные данные	
Сопутствующий диагноз	
Гестационный возраст при рождении	
Все при рождении	
Диагноз	
Наличие сопутствующих аллергических заболеваний	
Данные риноскопии	
Результаты кожного тестирования	
Результаты молекулярной аллергодиагностики с выявленной	

сенсibilизацией к мажорным/минорным аллергенам				
Данные оценки функции внешнего дыхания				
Проба с физической нагрузкой				
Результаты рентгенологического исследования органов грудной клетки/придаточных пазух носа				
Объем медикаментозной терапии с перечислением всех лекарственных средств				
Дату введения первой дозы Омализумаба				
Дата начала и выбранный аллерген для АСИТ				
Сроки контрольного обследования	До начала АСИТ	Период цветения 1-й год	Период цветения 2-й год	Период цветения 3-й год
Кожные пробы с пыльцевыми аллергенами	+	+	+	+
Уровень sIgE к пыльцевым аллергенам	+	+	+	+
Уровень общего IgE	+			+
Уровень относительного количества базофилов, экспрессирующих IgE	+	+	+	+
Плотность экспрессии IgE на поверхности базофилов	+	+	+	+
Результаты риноскопии	+	+	+	+
Оценка глазных симптомов (слезотечение, гиперемия конъюнктивы, зуд, блефароспазм)	+	+	+	+
Показатели ФВД (ОФВ1, Индекс Тиффно, МОС25, МОС 50, МОС 75) (у больных с астмой)	+	+	+	+
Проба с физической нагрузкой (у больных с астмой)	+	+	+	+
АСТ (астма контр-тест) (у больных с астмой)	+	+	+	+
Бальная оценка назальных и глазных симптомов (у больных с рино-конъюнктивитом)	+	+	+	+

V. Отбор и исключение пациентов, которым оказывается медицинская помощь в рамках клинической апробации

13. Критерии включения и исключения пациентов из клинической апробации.

1. Полученное от родителей (опекунов) пациента, а также пациента старше 14 лет подписанное и датированное информированное согласие на участие в исследовании.

2. Пациенты обоих полов в возрасте от 6 лет, включительно.
3. Наличие доказанного поллиноза (бронхиальная астма/аллергический риноконъюнктивит), неконтролируемого на стандартной медикаментозной терапии.
4. Наличие нежелательных явлений на фоне АСИТ.
5. Доказанная сенсibilизация к мажорным аллергенам по данным компонентной молекулярной аллергодиагностике.
6. Возможность посещения контрольных визитов в указанные сроки.
7. Уровень IgE и массы тела в рамках таблицы дозирования препарата Омализумаб

14. Критерии невключения пациентов.

1. Неконтролируемая или тяжелая бронхиальная астма, плохо контролируемая фармакологическими препаратами (ОФВ1 < 70%).
2. Значимые, по мнению врача – исследователя, сопутствующие заболевания/состояния, которые делают сложным/невозможным участие пациента в исследовании или делают сложной интерпретацию клинических данных, полученных на любом этапе исследования, но обязательно включая:
 - психические заболевания;
 - тяжелые/хронически протекающие инфекционные и паразитарные заболевания;
 - хронические заболевания, требующие постоянного или эпизодического применения системных кортикостероидов, цитостатиков, иммуносупрессантов, антиметаболитов, антицитокиновых препаратов;
 - злокачественные новообразования на момент исследования и в течение 5 лет перед его проведением;
 - аутоиммунные заболевания, иммунокомплексные заболевания, иммунодефициты.
3. Использование следующих препаратов:
 - иммуносупрессанты, цитостатики, антиметаболиты (метотрексат), анти-ФНОα в течение 6 месяцев перед включением в исследование и на протяжении всего исследования;
4. Противопоказания к назначению адреналина и его аналогов.
5. Острое инфекционное заболевание (до момента выздоровления), обострение сопутствующего хронического заболевания (до стабилизации состояния).
6. Повышенная чувствительность к любому из вспомогательных компонентов, входящих в состав препарата.
7. Злокачественные заболевания.
8. Терапия β-адреноблокаторами (включая местную терапию в офтальмологии).

9. Участие в клинических исследованиях или применение препарата, проходящего стадию изучения в течение 6 мес. до начала клинической апробации и на протяжении всего периода исследования.
10. Невыполнение пациентом требований программы исследования в ходе лечебного периода.
11. Отказ от участия в исследовании.
12. Жизнеугрожающие нежелательные явления (не обязательно связанные с изучаемыми режимами терапии).

15. Критерии исключения пациентов из клинической апробации (основания прекращения применения апробируемого метода).

Пациенты исключаются из клинической апробации в случае отсутствия возможности продолжить (или осуществить) проведение всех мероприятий, запланированных протоколом клинической апробации.

1. Серьезные нежелательные явления (шок, коллапс, удушье) на введение аллергена, препятствующие продолжению терапии;
2. Социальные или иные причины, препятствующие проведению регулярных контрольных визитов;
3. Отказ пациента / его законных представителей от продолжения участия в апробации;
4. Появление в период наблюдения показаний к безотлагательному хирургическому лечению / иных патологических состояний или обострений сопутствующей патологии.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации.

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид: медицинская помощь в рамках клинической апробации.

Условия – стационарные (дневной стационар), амбулаторные;

Форма – плановая медицинская помощь.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

№ п/п	Код услуги по номенклатуре медицинских услуг	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель кратности применения
1.	B01.002.001	Прием (осмотр, консультация) врача-аллерголога-иммунолога первичный	1
2.	B01.002.002	Прием (осмотр, консультация) врача-аллерголога-иммунолога повторный*	35
3.	B01.029.001	Осмотр врача-специалиста с инструментальным исследованием (офтальмолога)	1

4.	B01.029.002	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный	1
5.	B01.028.001	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный	1
6.	B01.028.002	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога повторный	1
7.	A01.08.001	Сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях верхних дыхательных путей	1
8.	A01.09.001	Сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях легких и бронхов	1
9.	A01.09.002	Визуальное исследование при заболеваниях легких и бронхов	1
10.	A01.09.005	Аускультация при заболеваниях легких и бронхов	36
11.	A03.08.004	Риноскопия	2
12.	A06.08.003	Рентгенография придаточных пазух носа	1
13.	A11.08.010.001	Получение мазков со слизистой оболочки носоглотки	2
14.	B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	6
15.	A09.05.054	Исследование уровня иммуноглобулинов в крови**	1
16.	A09.05.054	Исследование уровня иммуноглобулинов в крови***	1
17.	A09.05.054.001	Исследование уровня общего иммуноглобулина Е в крови	1
18.	A12.06.006	Накожные исследования реакции на аллергены****	1
19.	A12.30.012.008	Исследование активации базофилов аллергенами методом проточной цитофлуориметрии -Относительное количество базофилов, экспрессирующих IgE	10
		-Плотность экспрессии IgE на поверхности базофилов	10
20.	A12.09.001.001	Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков с использованием пикфлоуметра	6
21.	A12.09.001.003	Флоуметрия дыхания	6
22.	A12.09.002	Исследование спровоцированных дыхательных объемов	2
23.	A12.09.002.001	Исследование дыхательных объемов с применением лекарственных препаратов	2
24.	A12.09.002.002	Исследование дыхательных объемов при провокации физической нагрузкой	2
25.	A25.09.001	Назначение лекарственных препаратов при заболеваниях нижних дыхательных путей и	6

		легочной ткани	
26.	A25.08.001	Назначение лекарственных препаратов при заболеваниях верхних дыхательных путей	6
27.	A11.01.002	Подкожное введение лекарственных препаратов#	12
28.	A11.01.002	Подкожное введение лекарственных препаратов##	53
29.	B01.002.003	Ежедневный осмотр врачом-аллергологом-иммунологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара###	19
30.	B01.002.003	Ежедневный осмотр врачом-аллергологом-иммунологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара####	12

*Для п/к АСИТ 6 госпитализаций в дневной стационар и 30 амбулаторных визитов. Для ПСИТ 4 госпитализации в дневной стационар и 32 амбулаторных визитов.** Исследование уровня антител к антигенам растительного, животного и химического происхождения в крови (спец. IgE к бытовым, эпидермальным и пыльцевым аллергенам) *** Компонентная молекулярная диагностика – мажорные и минорные аллергены для выбора АСИТ; ****Прик тест с бытовыми, эпидермальными и пыльцевыми аллергенами. # Подкожное введение Омализумаба; ##Подкожное введение аллергена при п/к АСИТ. ### Для пациентов, получающих ПКИТ. ####Для пациентов, получающих СЛИТ

Число госпитализаций в дневной стационар на одного пациента в рамках апробации для ПКИТ составит 6 раз, число амбулаторных визитов – 30 раз. Число госпитализаций в дневной стационар на одного пациента в рамках апробации для СЛИТ составит 4 раза, число амбулаторных визитов – 32 раз.

18. Лекарственные препараты для медицинского применения, дозировка, частота приема, способ введения, продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения:

Наименование	Кратность предоставления
	Модель пациента (100%)
Омализумаб 450 мг (количество инъекций)	12

Наименование	Кратность предоставления
	Модель пациента (100%)
А. ПКИТ*	
“Аллерген пыльцы деревьев” (количество инъекций)	27 – 1-й год

	24- 2-й и 3 год
“Аллерген луговых трав” (количество инъекций)	27 – 1-й год 24- 2-й и 3 год
Б. СЛИТ**	
“Аллерген пыльцы луговых трав” (количество таблеток)	3 таблетки 100 ИР +168 таблеток 300 ИР- 1-й год 2-й и 3-й год -аналогично
“Аллерген пыльцы березы” (количество флаконов)	10 ИР 1 флакон- 1-й год 300 ИР 12 флакона 2-й и 3-й год - аналогично

- *1-й год: 1 упаковка “Аллерген пыльцы деревьев” (“Аллерген луговых трав”) начальная терапия и 1 упаковка для поддерживающей терапии. 2-й и 3-й год по 2 упаковки поддерживающей на 1-го пациента
- ** 1-й год: 1 упаковка “Аллерген пыльцы деревьев” начальная терапия и 1 упаковка для поддерживающей терапии (в комплектации 5 флаконов). 2-й и 3-й год аналогично на 1-го пациента
- *** 1-й год: 1 упаковка “Аллерген луговых трав” начальная терапия и 1 упаковка для поддерживающей терапии (30 таблеток) и 1 упаковка для поддерживающей терапии (90 таблеток). 2-й и 3-й год аналогично на 1-го пациента

Набор препаратов для медицинского применения (диагностические)

№	Название препарата	Кол-во, штуки
1	Набор аллергенов для проведения кожных проб (бытовые аллергены)	1
2	Набор аллергенов для проведения кожных проб (эпидермальные аллергены)	1
3	Набор аллергенов для проведения кожных проб (пыльцевые аллергены)	1

Перечень используемых медицинских изделий на 1 пациента

№	Инструмент	Кол-во, шт
1.	Шприц 2,0	12
2.	Шприц инсулиновый 1,0	75
8.	Ланцет для прик-теста	20

Перечень используемого оборудования

№	Оборудование	Время, мин
1.	Спироанализатор	20

VII. Оценка эффективности метода.

19. Перечень показателей эффективности.

Продолжительность циклического лечения генно-инженерным препаратом (Омализумаб) –1 год, а АСИТ 3 года. Контроль во время цветения будет осуществляться по клиническим данным, а сразу после периода цветения как с помощью клинических, так и лабораторных данных.

Для оценки индивидуальной эффективности лечения после окончания периода цветения ежегодно будут оцениваться следующие показатели:

- изменение клинико-лабораторных показателей пациента (относительное количество базофилов, экспрессирующих IgE и плотность экспрессии IgE на поверхности базофилов, уровень специфических IgE);
- продолжительность ремиссии - период с момента наступления неактивной фазы болезни, будет определена в месяцах;
- по скорости ответа на циклическую терапию генно-инженерным препаратом (Омализумаб);
- изменение показателей персонифицированной оценки контроля над заболеванием (АСТ тест при бронхиальной астме, оценка назальных и глазных симптомов при аллергическом риноконъюнктивите).

А) Дети с бронхиальной астмой:

- Для детей 6-12 лет для оценки контроля над астмой будет использоваться модифицированный АСТ тест.

ТЕСТ по контролю над астмой у ДЕТЕЙ

Полностью вылечить астму невозможно, но можно добиться контроля над ней.

1. Как часто вы испытываете симптомы астмы?

2. Как часто вы испытываете симптомы астмы?

3. Как часто вы испытываете симптомы астмы?

4. Как часто вы испытываете симптомы астмы?

5. Как часто вы испытываете симптомы астмы?

6. Как часто вы испытываете симптомы астмы?

7. Как часто вы испытываете симптомы астмы?

ИТОГО

На первые четыре вопроса отвечает ребенок, на оставшиеся три вопроса (с 5-го по 7-ой) отвечает его родители/опекуны. В конце необходимо подсчитать итоговый балл, просуммируя все полученные баллы. Если в итоге ребенок набрал 19 или меньше, то это может означать, что бронхиальная астма контролируется недостаточно эффективно. Если итоговый балл 20 и больше, то возможно бронхиальную астму у ребенка удастся эффективно контролировать.

- Для детей старше 12 лет для оценки контроля над астмой будет использоваться АСТ тест.

1. Как часто за последние 4 недели астма мешала Вам выполнять обычный объем работы в учебном заведении, на работе или дома?

Все время 1 Очень часто 2 Иногда 3 Редко 4 Никогда 5 Баллы

2. Как часто за последние 4 недели Вы отмечали у себя затрудненное дыхание?

Ниже, чем раз в день 1 Раз в день 2 От 3 до 6 раз в неделю 3 Один или два раза в неделю 4 Ни разу 5 Баллы

3. Как часто за последние 4 недели Вы просыпались ночью или раньше, чем обычно, из-за симптомов астмы (свистящего дыхания, кашля, затрудненного дыхания, отекаemia в груди или боли в груди)?

4 и более ночей в неделю 1 2 или 3 ночи в неделю 2 Один раз в неделю 3 Один или два раза за последние 4 недели 4 Ни разу 5 Баллы

4. Как часто за последние 4 недели Вы использовали быстродействующий ингалятор?

3 раза в день или чаще 1 1 или 2 раза в день 2 2 или 3 раза в неделю 3 Один раз в неделю или реже 4 Ни разу 5 Баллы

5. Как бы Вы оценили, насколько Вам удалось контролировать астму за последние 4 недели?

Совершенно не удалось контролировать 1 Почти не удалось контролировать 2 В некоторой степени удалось контролировать 3 Хорошо удалось контролировать 4 Полностью удалось контролировать 5 Баллы

Фамилия _____ Дата _____ Сумма

В конце необходимо подсчитать итоговый бал, просуммируя все полученные баллы. Если итоговый балл менее 20, то за последние 4 недели у ребенка не удавалось контролировать астму, при результате 20-24 – БА хорошо контролировалась, но не полностью, а если результат 25, то бронхиальная астма полностью контролировалась за последние 4 недели.

Б) Для детей с риноконъюнктивитом:

1. Как часто в течение последней недели Вы отмечали заложенность носа?

Никогда <input type="checkbox"/> 5	Редко <input type="checkbox"/> 4	Иногда <input type="checkbox"/> 3	Часто <input type="checkbox"/> 2	Очень часто <input type="checkbox"/> 1
------------------------------------	----------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	--

2. Как часто в течение последней недели Вы отмечали чихание?

Никогда <input type="checkbox"/> 5	Редко <input type="checkbox"/> 4	Иногда <input type="checkbox"/> 3	Часто <input type="checkbox"/> 2	Очень часто <input type="checkbox"/> 1
------------------------------------	----------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	--

3. Как часто в течение последней недели Вы отмечали слезотечение?

Никогда <input type="checkbox"/> 5	Редко <input type="checkbox"/> 4	Иногда <input type="checkbox"/> 3	Часто <input type="checkbox"/> 2	Очень часто <input type="checkbox"/> 1
------------------------------------	----------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	--

4. Как часто в течение последней недели назальные или другие симптомы аллергии мешали Вашему сну?

Никогда <input type="checkbox"/> 5	Редко <input type="checkbox"/> 4	Иногда <input type="checkbox"/> 3	Часто <input type="checkbox"/> 2	Очень часто <input type="checkbox"/> 1
------------------------------------	----------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	--

5. Как часто в течение последней недели Вы избегали какой-либо активности (например, посещения дома, где есть кошка или собака, работа в саду) в связи с назальными или другими симптомами аллергии?

Никогда <input type="checkbox"/> 5	Редко <input type="checkbox"/> 4	Иногда <input type="checkbox"/> 3	Часто <input type="checkbox"/> 2	Очень часто <input type="checkbox"/> 1
------------------------------------	----------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	--

6. Насколько хорошо в течение последней недели контролировались Ваши назальные или другие симптомы аллергии?

Никогда <input type="checkbox"/> 5	Редко <input type="checkbox"/> 4	Иногда <input type="checkbox"/> 3	Часто <input type="checkbox"/> 2	Очень часто <input type="checkbox"/> 1
------------------------------------	----------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	--

В конце необходимо подсчитать итоговый бал, просуммируя все полученные баллы. Критерии отсутствия контроля: 21 балл и менее (Meltzer EO et al//J Allergy Clin Immunol 2013; 131:379–386)

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

- отсутствуют.

21. Методы и сроки оценки, регистрации, учета и анализа показателей эффективности.

На каждого пациента, включенного в исследование заполняется индивидуальная регистрационная карта наблюдения. Анализ параметров эффективности производится с помощью соответствующих математических и статистических методов каждые 12 мес. после начала лечения.

VIII. Статистика.

22. Описание статистических методов, которые предполагается использовать на промежуточных этапах анализа результатов клинической апробации и при ее окончании. Уровень значимости применяемых статистических методов.

Описание статистических методов, которые предполагается использовать на промежуточных этапах анализа результатов клинической апробации и при её окончании. Уровень значимости применяемых статистических методов:

Статистическая обработка с использованием программных пакетов «STATISTICA 6.0» и «Microsoft Excel 2.0». Применяется расчет параметрических статистических величин: математического ожидания, среднеквадратичного отклонения, стандартной ошибки среднего, минимума, максимума. За уровень значимости принимаются значения $p < 0,05$. Для оценки изменений будет использоваться критерий Стьюдента для парных значений. Как подтверждающий метод может использоваться непараметрический тест (критерий ранговых сумм Вилкоксона для парных значений). Для сравнения категориальных переменных планируется использовать дополнительные критерии для упорядоченных категорий.

23. Планируемое число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации с целью доказательной эффективности апробируемого метода. Обоснование числа пациентов, включая расчеты для обоснования.

В клиническую апробацию планируется включить 40 детей: 16 – в 2018 г. и 24 – в 2019 г.

По данным бюро медицинской статистики на примере крупного мегаполиса (больше 1 млн. жителей) на 2016 г. под наблюдением детских аллергологов находится от 2000 до 4000 детей с поллинозом (J30.1). При проведении АСИТ (парентеральной/сублингвальной) частота серьезных нежелательных явлений встречается примерно в 2%, поэтому использование данного метода лечения у данной выборки (40 больных) является репрезентативной и обоснованной.

IX. Объем финансовых затрат.

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

Для определения норматива финансовых затрат произведена оценка стоимости оказания

медицинских услуг, а также текущей стоимости медицинских изделий и лекарственных препаратов, применяемых при апробации. Расчет нормативов финансовых затрат на оказание одной услуги одному пациенту проводился в соответствии с приказом Минздрава России от 13 августа 2015 г. № 556 «Об утверждении Методических рекомендаций по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации».

25. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту:

Наименование затрат	Сумма (тыс.руб)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	148,26
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	578,20
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	-
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	14,83
4.1. из них расходы на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации	5,93
ИТОГО:	741,29

Стоимость метода клинической апробации в расчете на 1 пациента составляет 741,29 тыс. рублей.

Планируемое количество пациентов – 40.

Общая стоимость – 29651,60 тыс. рублей, в том числе:

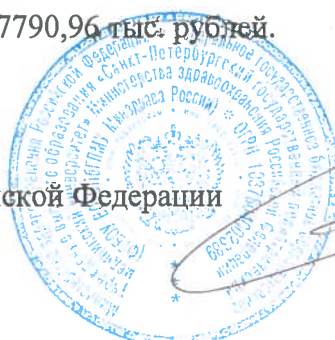
в 2018 году – 16 пациентов на сумму 11860,64 тыс. рублей,

в 2019 году – 24 пациентов на сумму 17790,96 тыс. рублей.

И.о. ректора ФГБОУ ВО СПбГПМУ

Министерства здравоохранения Российской Федерации

« ____ » _____ 2018г.



Иванов Д.О.



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России)
ул. Литовская, д. 2, г. Санкт-Петербург, 194100.
тел.(812)2950646, факс (812)2954085.
e-mail:spb@gpma.ru, http://www.gpma.ru

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

22.2.2018 № 586
На № _____ от _____

СОГЛАСИЕ

Федеральное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в лице исполняющего обязанности ректора Дмитрия Олеговича Иванова дает согласие на опубликование протоколов клинической апробации на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет».

И.о. ректора

Д.О. Иванов